



4^o CONGRESO AMAREVA

2025

27 y 28 de febrero

Auditorio Caja de Música
del Palacio de Cibeles



AMAREVA

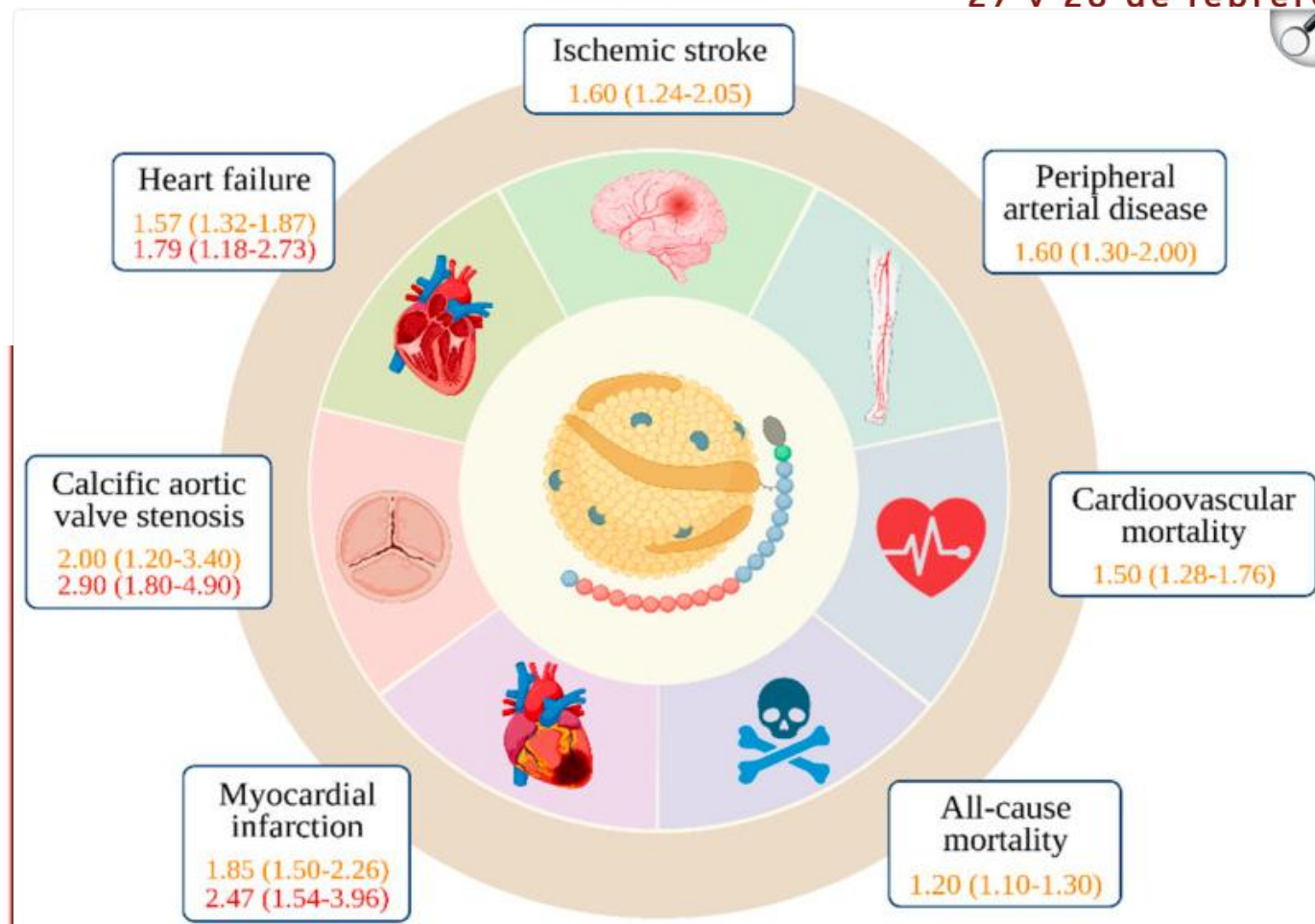
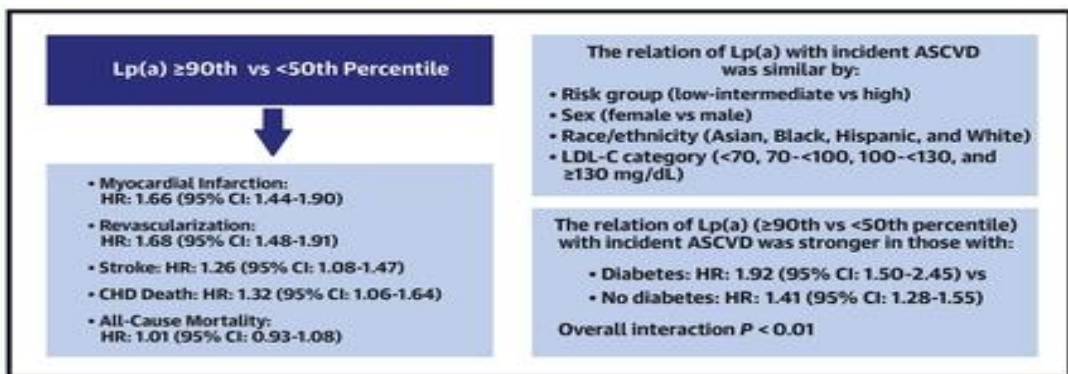
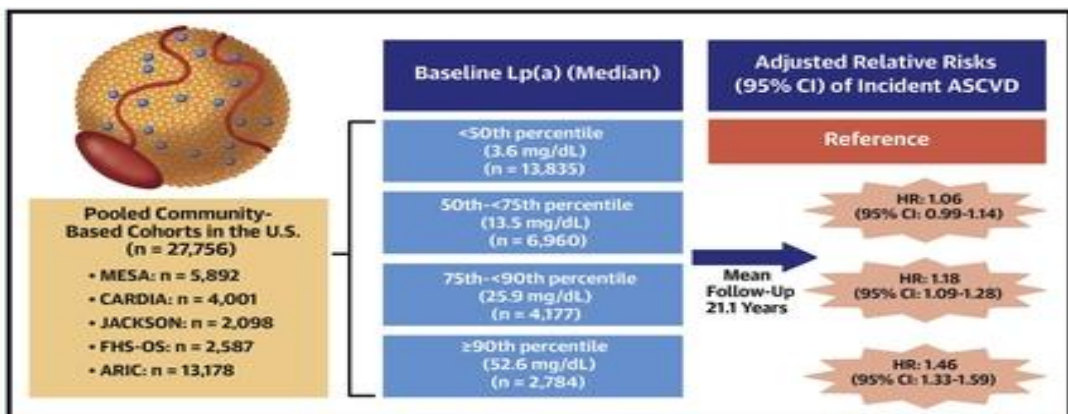
ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE RIESGO Y ENFERMEDAD VASCULAR

www.congreso2025.amareva.es

A un paso del futuro: novedades farmacoterapéuticas

A. Torres do Rego
Unidad de HTA y RCV.
HGU Gregorio Marañón

El papel de la Lp(a)










www.lpaclinicalguidance.com

Wong ND, et al. J Am Coll Cardiol. 2024;83(16):1511-1525.

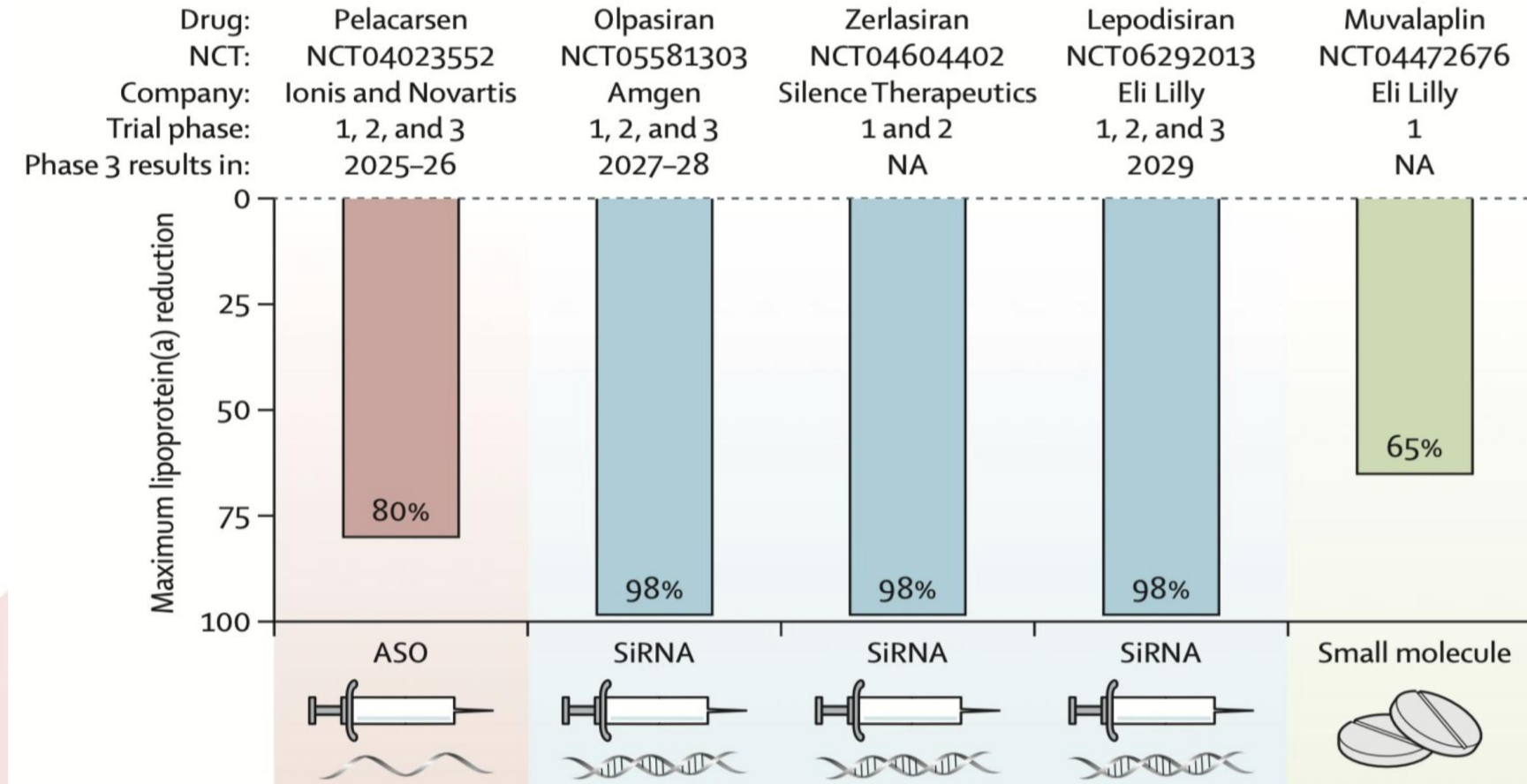
Tratamientos hipolipemiantes y Lp(a)

Fármaco	Diana terapéutica	Efecto Lp(a)
Estatinas	HMGCR	Incremento 8,5-19,6%
Ezetimibe	NPC1L1	Sin efecto (descenso 0-7%)
Aféresis lipoproteínas	Retirada lipoproteínas plasmáticas	Reducción del 63%
Ác. bempedoico	ACLY	Sin efecto (aumento 0-5%)
Antic. iPCSK9	PCSK9	23-27%
Inclisirán	PCSK9	22%
Lomitapida	MTTP	Reducción del 16%
Obicetrapid	CETP	Reducción del 35-55%

Estudios en desarrollo contra la Lp(a)

Compañía	Fármaco	Tipo	Fase investigación	ClinicalTrials.gov ID
 NOVARTIS	Pelacarsen	GalNAc-ASO	Ph3 (CVOT)	NCT04023552
 AMGEN	Olpasiran	GalNAc-siRNA	Ph3 (CVOT)	NCT05581303
 SILENCE THERAPEUTICS	Zerlasiran	GalNAc-siRNA	Ph2 completed	NCT05537571
 Lilly	Muvalaplin	Small molecule	Ph2 completed	NCT05563246
 Lilly Dicerna pharmaceuticals	Lepodisiran	GalNAc-siRNA	Ph3 (CVOT)	NCT06292013
 Lilly verve therapeutics	Not disclosed	Gene editor	Preclinical	-
 CRISPR THERAPEUTICS	CTX320	Gene editor	Ph1	-

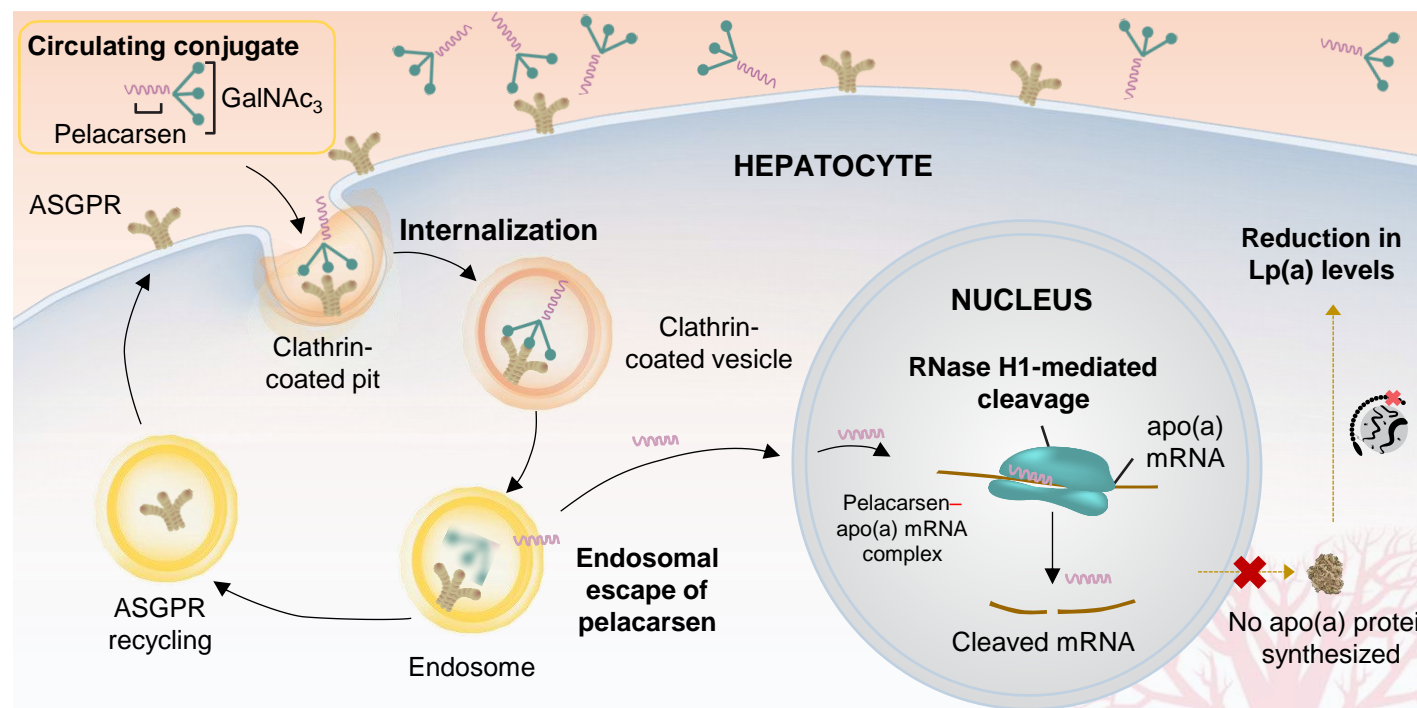
Descenso de Lp(a)



Nordestgaard BG, et al. Lancet. 2024; 404: 1255-1264.

Pelacarsén. Mecanismo de acción

- **Pelacarsen** is a GalNAc₃-conjugated, antisense oligonucleotide targeting apo(a) mRNA^{1,2}
- GalNAc₃ acts as a ligand for a specific receptor in hepatocytes,³ which mediates the selective uptake of pelacarsen by the liver
- In the hepatocytes, **pelacarsen** selectively binds to **apo(a) mRNA**²
- **RNase H1** cleaves apo(a) mRNA in the pelacarsen–RNA heteroduplex, thereby preventing the synthesis of the apo(a) protein and lowering the levels of circulating Lp(a)³



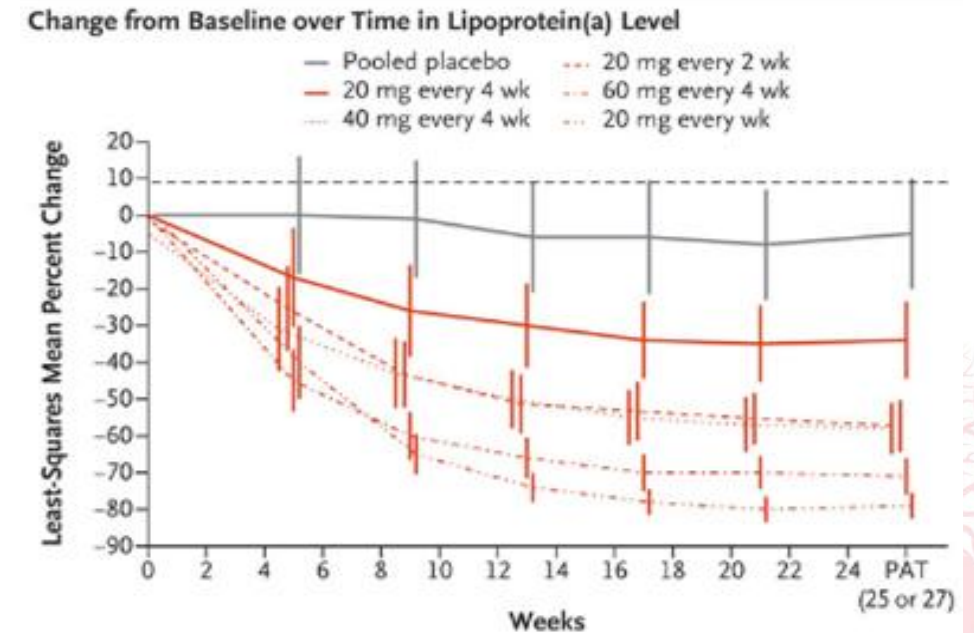
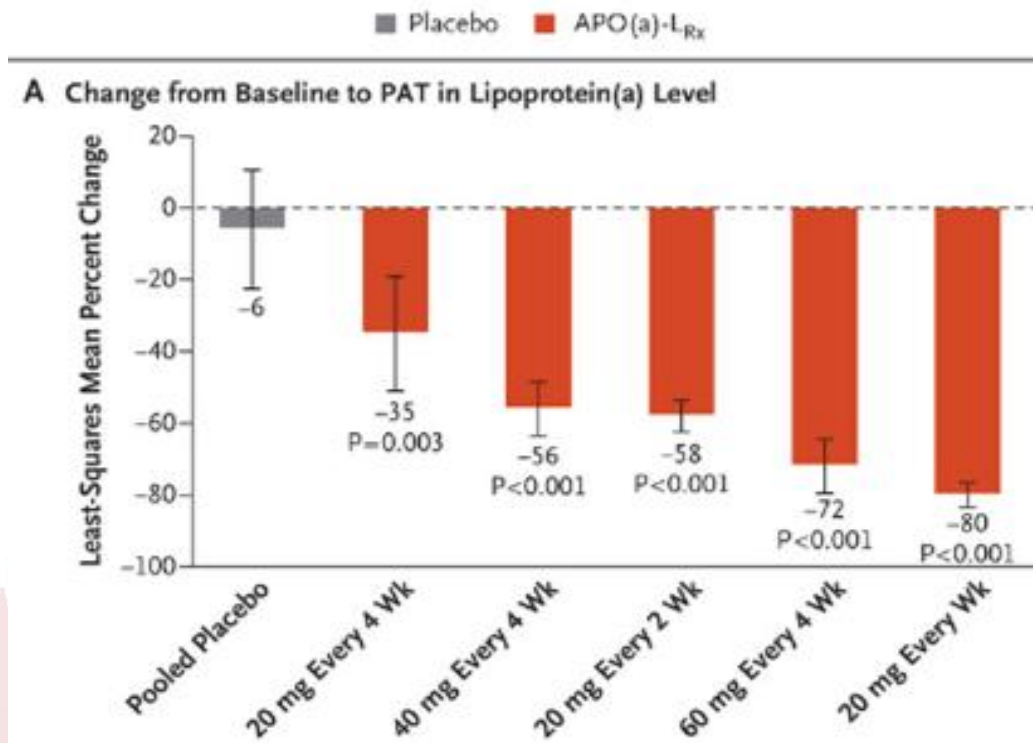
Schematic recreated from Figure 1A data in Crooke ST, et al. 2019⁴

Apo(a), apolipoprotein(a); ASGPR, asialoglycoprotein receptor; ASO, antisense oligonucleotide; GalNAc3, triantennary N-acetylgalactosamine; Lp(a), lipoprotein(a); mRNA, messenger RNA; RNase H1, ribonuclease H1.

1. Fernandez-Prado R, et al. Clin Kidney J. 2020 Oct; 13(5): 753–757; 2. Blom DJ, et al. Lipids Health Dis . 2022 Apr 23;21(1):41;3. Sosnowska B, et al. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Dec; 15(12): 1573; 4. Crooke ST, et al. Nucleic Acid Ther. 2019;29(1):16–32

Pelacarsén

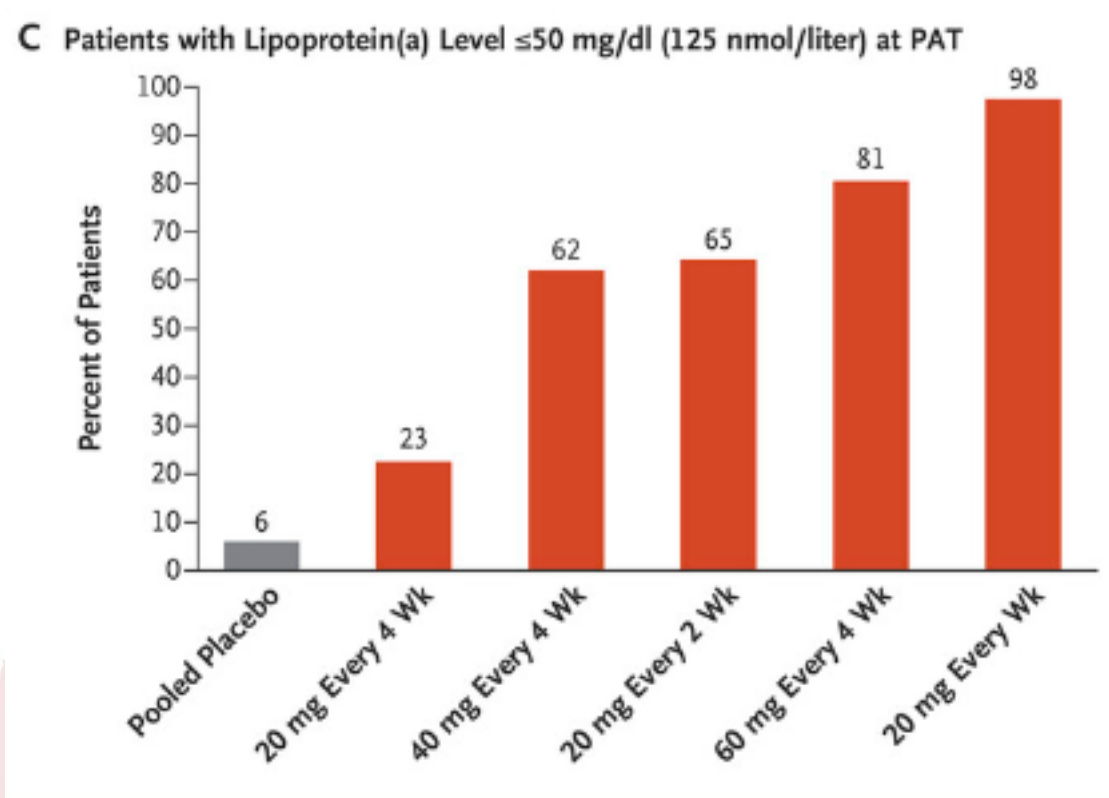
286 Pac con ECV (70% c isquémica) + Lp(a) más de 60mg/dl



Tsimikas S, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2020 Jan 16;382(3):244-255.

Pelacarsén

286 Pac con ECV + Lp(a) más de 60mg/dl



Tsimikas S, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2020 Jan 16;382(3):244-255.

Lp(a)HORIZON: resumen del estudio

Lp(a)HORIZON Phase 3 CVOT overview



Estudio aleatorizado doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar el efecto de pelacarsén frente a placebo en el MACE expandido en pacientes con ECV establecida (IAM, ACV, AP) y Lp(a) elevada



Pacientes
8.323



Centros
797



80 mg de pelacarsén s.c. una vez al mes
Placebo s.c. una vez al mes



12 Dic 2019

Finalización estimada del estudio:
2025



Objetivo principal: Tiempo hasta el **primer evento de MACE ampliados** (muerte de origen CV, IM no mortal, ictus no mortal y revascularización coronaria urgente con necesidad de hospitalización) en pacientes con Lp(a) elevada ≥ 70 mg/dL y Lp(a) elevada ≥ 90 mg/dL

Lp(a)FRONTIERS CAVS



Estudio multicéntrico , fase 2, randomizado, doble ciego, contra placebo
Evalua eficacia y seguridad de pelacarsen para disminuir la progresión de la estenosis valvular aórtica calcificada.



80 mg pelacarsen SC mensual
Placebo sc mensual



**Duración del estudio:
36 meses**



**Pacientes
~502**

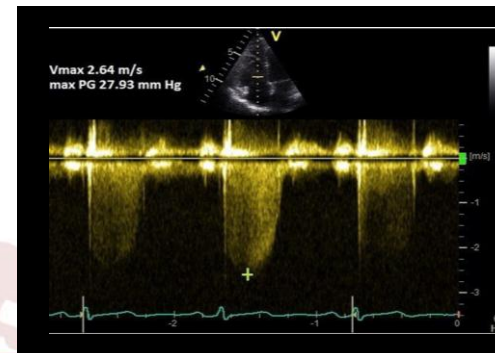
Key inclusion criteria

- Hombres y mujeres ≥ 50 to < 80 años
- Lp(a) ≥ 175 nmol/L (81mg/dl)
- Estenosis aortica leve-moderada (calcificada) velocidad pico jet aórtico ≥ 2.5 m/s y ≤ 3.5 m/s
- Tratamiento optimizado para el resto de FRCV

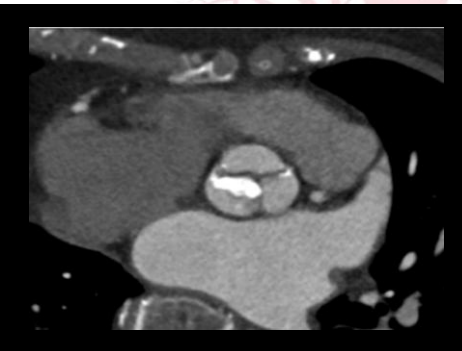
Objetivos primarios

- Cambio en la velocidad pico jet aórtico por ecocardiograma a los 36 meses.
- Cambio en el score de calcio valvular por TAC a los 36 meses.

Peak aortic jet velocity



CT-AVC score

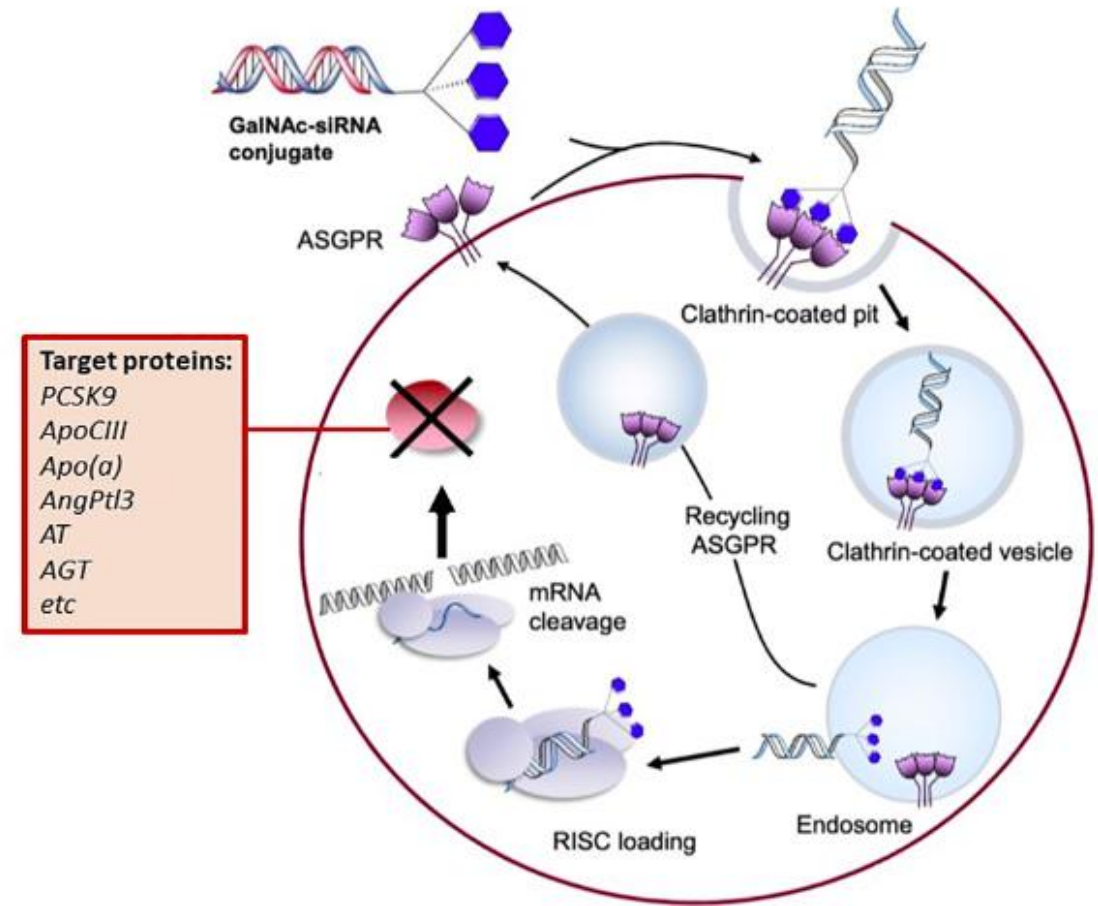


*Estimated completion date. CAVS, calcific aortic valve stenosis; SC, subcutaneous.

ClinicalTrials.gov. NCT05646381. Accessed October 11, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05646381>.

Terapias ARN interferencia

- Olpasirán
- Zerlasirán
- Lepodisirán



Olpasirán



Edad media 62 a. 32% mujeres
91% Enfermedad coronaria
20% Enf cerebrovascular
11% Enfermedad arterial periférica

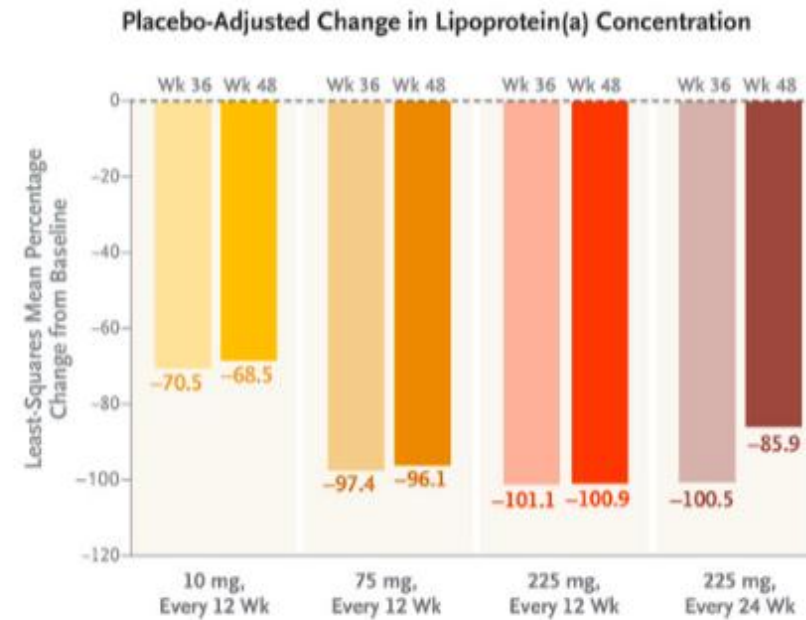
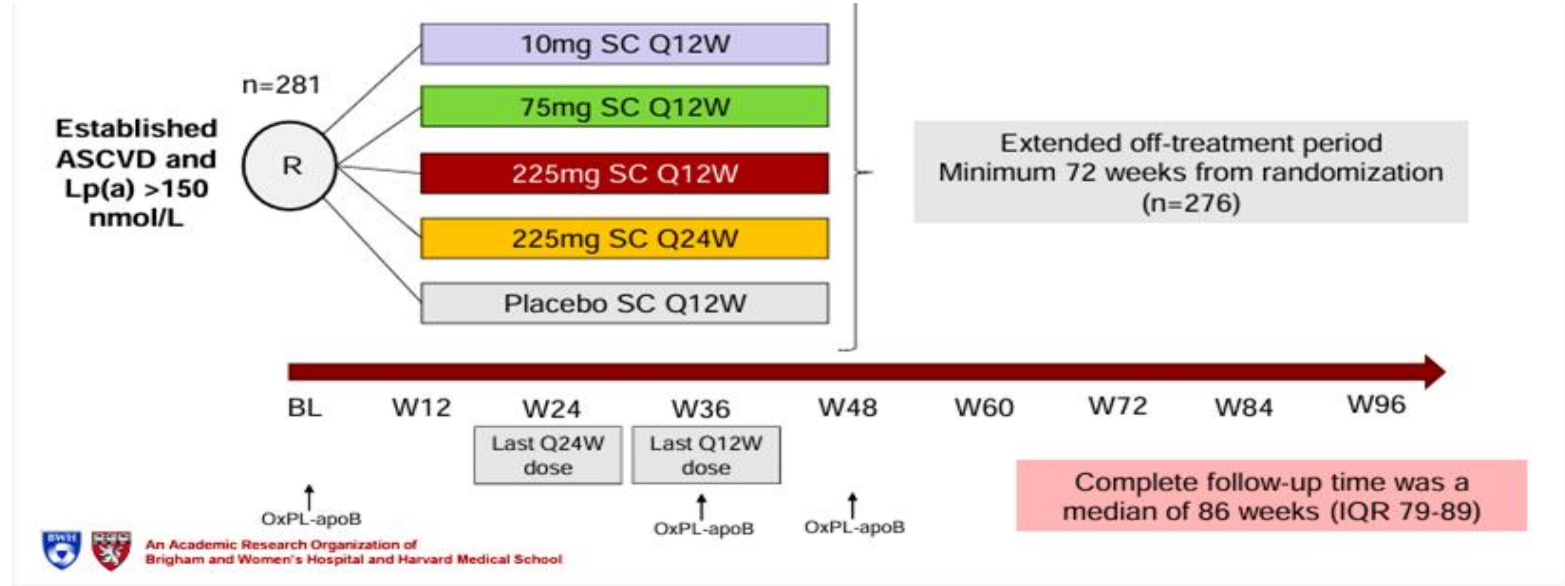


81% tratamiento alta intensidad
88% estatinas, 24% iPCSK9
52% ezetimibe

Lp(a) > 60mg/dl (150 nmol/L) Media 261 nmol/L
LDL 1.75mmol/L Media LDL 67mg/dl



5,5-12,5% hiperglucemia



O' Donogue et al. Small interfering RNA to reduce Lp(a) in cardiovascular disease. NEJM 2022;387:

Olpasirán

OCEAN(a)-DOSE Outcomes trial

Estudio aleatorizado doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar el efecto de olpasirán frente a placebo en el MACE extendido



7297 pacientes

- Lp(a) \geq 200 nmol/L durante screening
- Historia de ECV definida como: IAM o revascularización coronaria con intervención coronaria percutáneas y un factor de riesgo adicional.



Olpasirán cada 3 meses sc



Resultados Diciembre 2026

Zerlasirán

Estudio Alpacar-360



Fase 2
178 pacientes

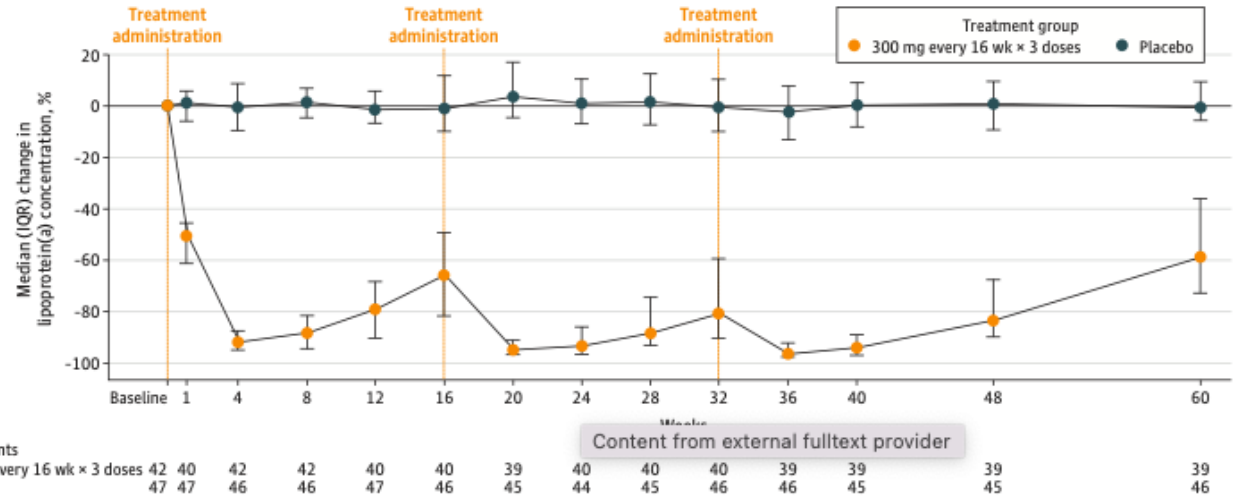


Zerlasirán 300mg 4 /6 m ó
zerlasiran 450mg cada 6m vs pbo

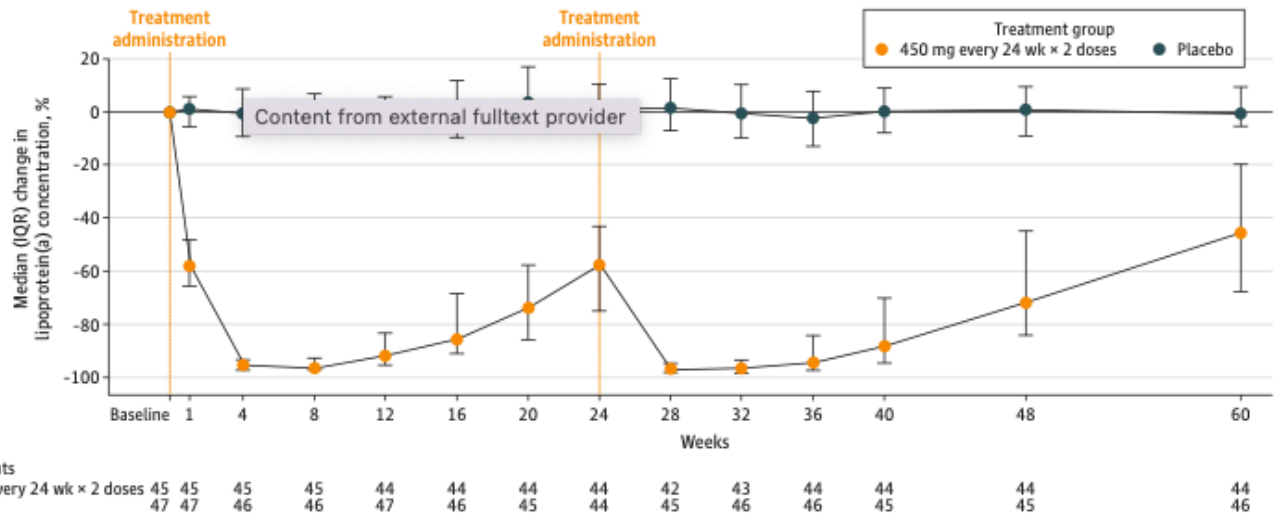


Semana 36 .
Descenso Lp(a) 80% o más en la
mayoría de regímenes.
Descenso 20% LDL
Sin efectos adversos graves

B Percent change in lipoprotein(a) during 60-week follow-up, 300 mg every 16 wk group



A Percent change in lipoprotein(a) during 60-week follow-up, 450 mg every 24 wk group



Lepodisirán



Fase 1



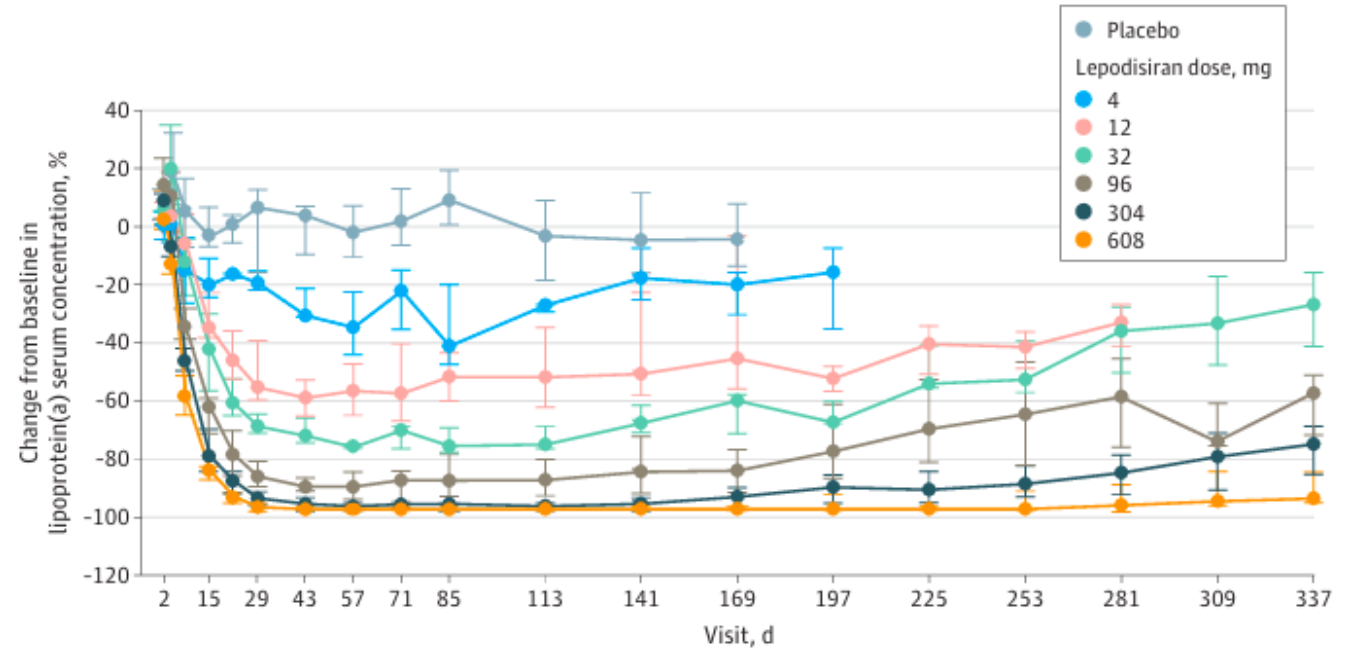
ARN interferencia unido GalNac



Dosis única



Reducción 98% Lp(a)
Persistencia efecto a las 48
semanas



Lepodisirán

Estudio en fase II. Pte de publicación. 216 pacientes. Lp (a) > 175nmol/l

Estudio para investigar el efecto de lepodisirán en la reducción de los acontecimientos adversos cardiovasculares graves en adultos con lipoproteína elevada(a) (ACCLAIM-Lp(a))

Estudio aleatorizado doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar el efecto de lepodisirán frente a placebo en el MACE



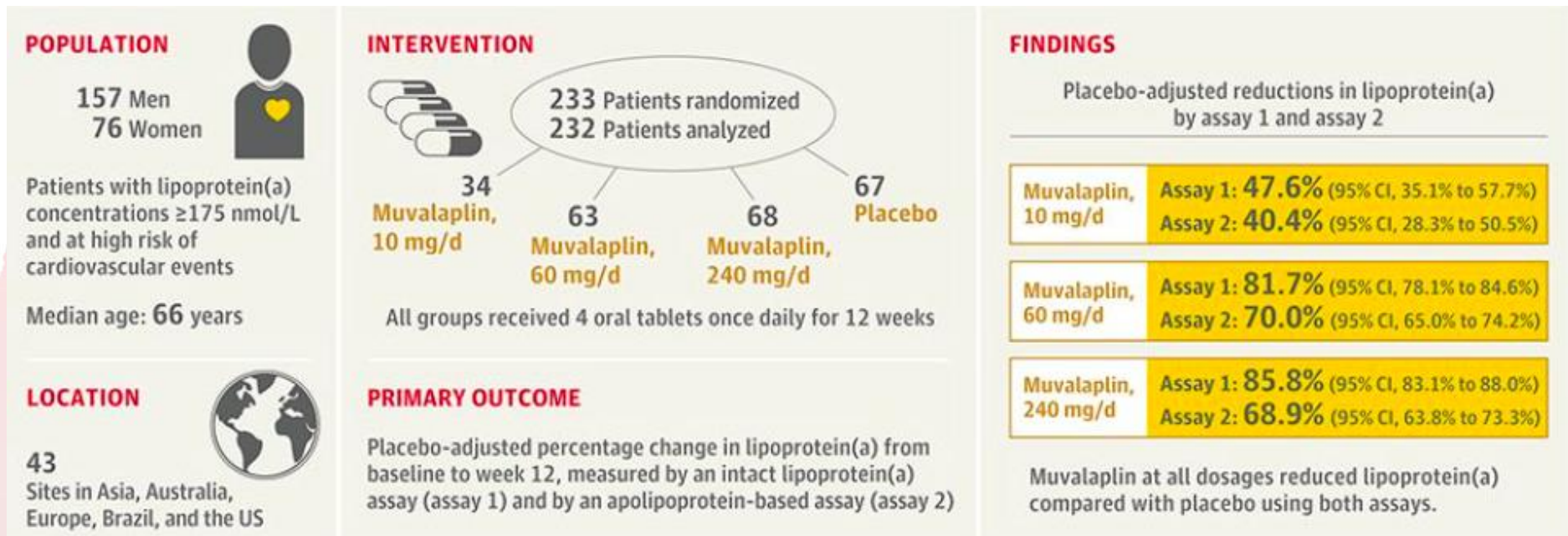
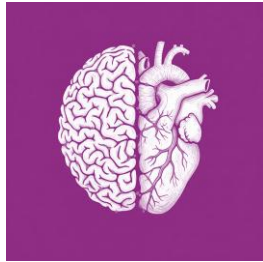
12.500 pacientes

Enfermedad CV establecida o perfil de alto riesgo.
Lp(a) > 175nmol/L



Resultados Marzo 2031

Muvalaplin



Nicholls SJ, Ni W, Rhodes GM, Nissen SE, Navar AM, Michael LF, Haupt A, Krege JH. Oral Muvalaplin for Lowering of Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2025 Jan 21;333(3):222-231.

Futuro

